FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 16

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard DUFFAUD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 23 Février 1939, à Paris-13

Présentée et soutenue publiquement le 12 *janvier* 1966

L'EPREUVE DE CHARGE EN TRYPTOPHANE CHEZ L'ENFANT

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard DUFFAUD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 23 Février 1939, à Paris-13

Présentée et soutenue publiquement le 12 janvier 1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

L'EPREUVE DE CHARGE EN TRYPTOPHANE CHEZ L'ENFANT

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; *- Cochin :* Leger (L.) ; *- Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; *- Pitié :* Cordier (G.) ; *- Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; *- Salpêtrière :* Sicard (A.) ; *- Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie .. .. .. Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).
Pathologie exotique : M. Schneider (J.)
Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Alison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);
Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.).
Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laurent (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.);
Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.), *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*
Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.).
Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duche (D.); Flavigny (H.).
Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).
Rhumatologie : M. Massias (P.).
Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.); Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.); Fleury (R.); Grellet (M.).
Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.); Labet (R.); Marche (J.).
Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).
Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.).
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*
Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.). Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Je dédie cette thèse en gage du vivant souvenir que je lui garde.

A MA MÈRE

En témoignage d'affection.

A MA FEMME

Dont l'aide me fut précieuse et en remerciement de toutes les joies qu'elle m'a procurées.

A MES ENFANTS : PHILIPPE, HÉLÈNE

A TOUTE MA FAMILLE

ET BELLE-FAMILLE

A Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI

Professeur Titulaire de la Chaire de Clinique de Pédiatrie
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui m'a donné le sujet de cette thèse et m'a fait le très grand honneur d'en accepter la présidence.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur PHAM-HUU-TRUNG

Qui m'a aidé à la réalisation de ce modeste travail.

Qu'il trouve ici l'expression de tous mes remerciements.

A TOUS MES MAITRES
DES HOPITAUX DE PARIS

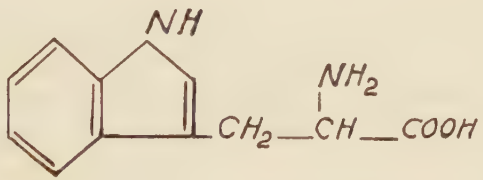
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0071

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LE TRYPTOPHANE

Le Tryptophane est un acide aminé essentiel chez l'homme. Sa structure, démontrée chez les micro-organismes, résulte de la combinaison d'une molécule d'indole et d'une molécule de sérine.



En fait, son caractère indispensable n'est cependant pas absolu et on admet qu'il peut s'en former de petites quantités par synthèse bactérienne au niveau de l'intestin.

Les besoins journaliers, chez l'enfant, sont de l'ordre de 22 mg/kg fournis par l'alimentation protéinique.

CHAPITRE II

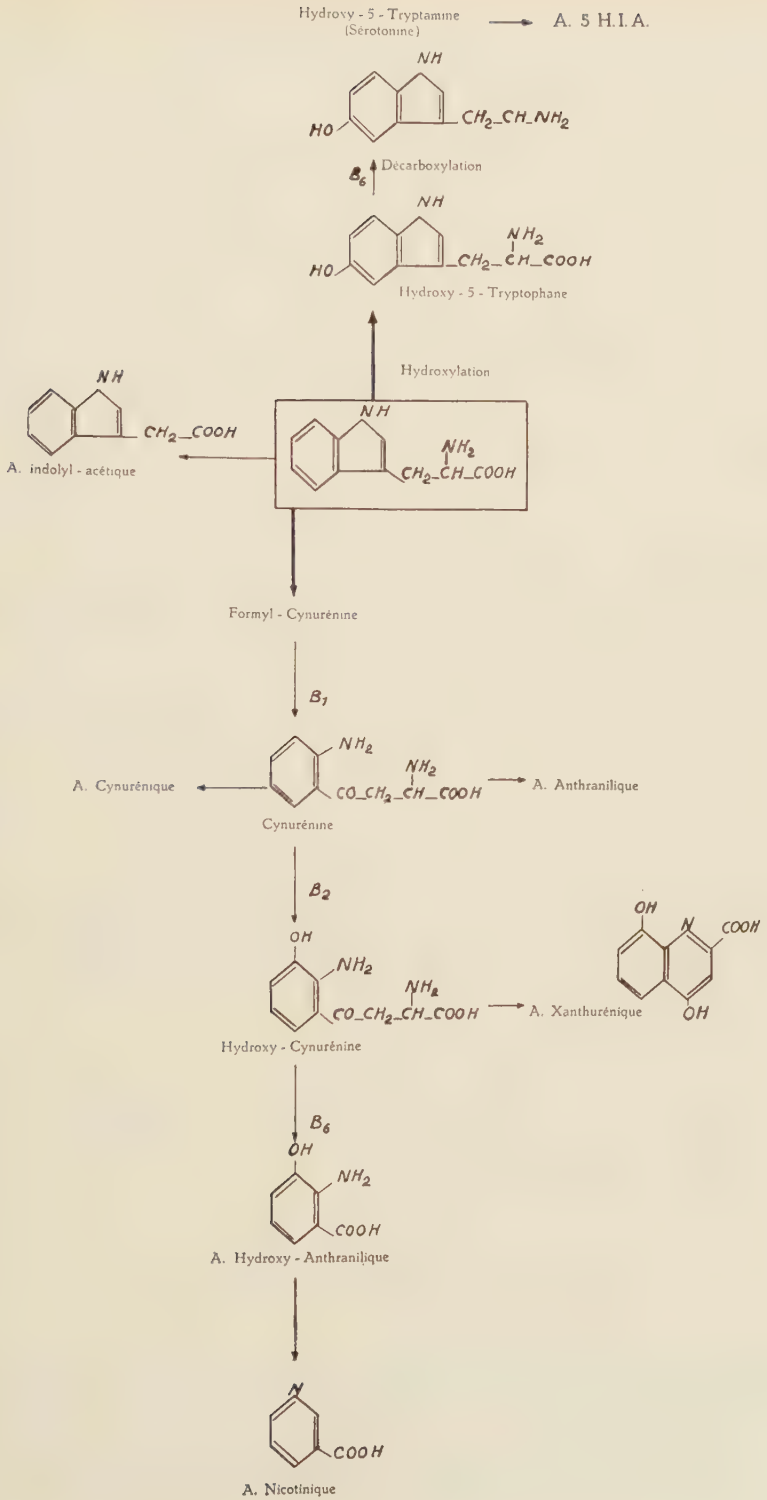
METABOLISME

En dehors de son utilisation pour la synthèse des protéines et de son élimination rénale directe, le métabolisme du tryptophane, chez l'enfant comme chez l'adulte, comporte trois voies de dégradation :

— La première voie correspond à l'hydroxylation du tryptophane en hydroxy-5-tryptophane et nécessite la présence d'une hydroxylase spécifique ; puis, l'hydroxy-5-tryptophane est décarboxylé en hydroxy-5-tryptamine ou *sérotonine*. Cette réaction est catalysée par une décarboxylase, dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

— La deuxième voie, la moins importante et pour une grande part sous la dépendance des bactéries intestinales, est celle de la transformation de la chaîne latérale, aboutissant à la formation *d'acide indolyl acétique*.

— La troisième voie, la plus importante sur le plan quantitatif, est celle de l'oxydation et de l'ouverture du noyau indolique passant par la cynurénine, l'hydroxy-cynurénine, l'acide hydroxy-anthranilique pour donner, finalement, *l'acide nicotinique*, lequel contribue à la synthèse du D.P.N. et du T.P.N. Plusieurs vitamines interviennent à ce niveau, la thiamine (B_1), la riboflavine (B_2), au cours des deux premières réactions, la vitamine B_6 sous forme de pyridoxal comme coenzyme pour aboutir à l'acide hydroxy-anthranilique (cf. *schéma*).


Hydroxy - 5 - Tryptamine
(Sérotonine)
A. 5 H.I.A.
Décarboxylation
Hydroxy - 5 - Tryptophane
Hydroxylation
A. indolyl - acétique
Formyl - Cynurénine
Cynurénine
A. Cynurénique
A. Anthranilique
Hydroxy - Cynurénine
A. Xanthurénique
A. Hydroxy - Anthranilique
A. Nicotinique

CHAPITRE III

METHODES D'EXPLORATION

I. — DOSAGE

L'exploration du métabolisme du tryptophane se résume en une étude des métabolites urinaires :

1) D'une façon qualitative par chromatographie, soit sur papier, soit sur couches minces, en mono ou bi-dimensionnelles. Cette dernière donnant évidemment d'emblée le plus d'indications.

2) D'une façon quantitative, par le dosage de certains métabolites :

— l'acide hydroxy-indolyl-acétique pour la première voie de dégradation. La méthode employée est basée sur la coloration rouge violacé que donne l'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique avec l'α-nitroso-β-naphtol, après extraction élective de cet acide (technique d'UDENFRIEND) ;

— l'indoxyle-sulfate pour la deuxième voie de dégradation ;

— l'acide xanthurénique pour la voie de la cynurénine. Cet acide donne une coloration verte avec les sels de fer en milieu bicarbonaté (technique MUSAJO). Tous les métabolites de cette voie peuvent être dosés. Le dosage de l'axide xanthurénique en est le plus classique.

II. — TECHNIQUE DE L'EPREUVE

Ces dernières années, de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude des troubles du métabolisme du tryptophane. Celui-ci peut être perturbé au cours de nombreuses affections. Ces troubles sont parfois majeurs et faciles à déceler, comme dans le cas des tumeurs carcinoïdes où le taux d'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique est très

élevé, mais le plus souvent, ils sont mineurs, n'apparaissent pas dans les conditions normales et l'épreuve de charge en tryptophane, par voie orale, permet alors de les mettre en évidence.

Cette épreuve a été mise au point, en 1943, chez l'animal par Lepkowsky, Roboz et Haagen Smit, et appliquée à l'homme pour la première fois, en 1949, par Greenberg, Bohr, Grath et Rinehart. Depuis, elle est souvent pratiquée. Chez l'enfant, elle fut étudiée et utilisée comme moyen de détection des apyridoxinoses par Jeune, Cotte, Hermier, Yaste et Madame Leriche.

L'épreuve consiste dans l'administration, par voie orale, d'une dose de charge de 100 mg/kg de L-tryptophane pour les enfants au-dessus de trois ans, et de 200 mg/kg pour ceux de trois ans et au-dessous, précédée du recueil des urines de vingt-quatre heures et suivie de leur recueil dans les vingt-quatre heures suivantes. Pour être suffisamment explicite, l'épreuve doit comporter le dosage dans les urines de l'acide xanthurénique et de l'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique, ainsi que la chromatographie des acides aminés urinaires.

Nous avons choisi l'isomère L de préférence au D-L-tryptophane du fait que la majorité de l'isomère D n'est pas métabolisée et se retrouve inchangée dans les urines.

Nous avons pratiqué cette épreuve 58 fois chez 49 enfants parmi lesquels :

— 17 enfants normaux témoins ;
— 7 enfants phénylcétonuriques ;
— 9 enfants atteints de spasmes infantiles ;
— 16 enfants ateints d'encéphalopathies d'étiologie variée, tantôt connue, tantôt indéterminée.

CHAPITRE IV

RESULTATS

I. — RESULTATS OBTENUS CHEZ LES ENFANTS TEMOINS NORMAUX

Ces résultats sont réunis dans le *Tableau I.*

Pour l'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique, le taux moyen est avant l'épreuve de 2,45 mg/24 heures avec un minimum de 0,27 mg/24 heures et un maximum de 7,3 mg/24 heures. Après l'épreuve, le taux moyen est de 3,28 mg/24 heures avec un minimum de 0,16 mg/24 heures et un maximum de 10,4 mg/24 heures.

Pour l'acide xanthurénique, le taux moyen avant l'épreuve est de 4,04 mg/24 heures avec un minimum de 0 et un maximum de 17,7 mg/24 heures. Après l'épreuve, le taux moyen est de 7,14 mg/24 heures avec un minimum de 0,98 mg/24 heures et un maximum de 28,4 mg/24 heures.

Nous considérons comme anormale une élimination urinaire de plus de 20 mg d'acide xanthurénique après charge en L-tryptophane.

II. — RESULTATS OBTENUS DANS LES CAS PATHOLOGIQUES

Les perturbations du métabolisme du tryptophane chez l'enfant se rencontrent dans deux groupes d'affections.

Dans le premier groupe, il existe un trouble d'absorption ou de dégradation du tryptophane, plus ou moins bien connu (il en est ainsi dans la maladie de Hartnup, l'oligophrénie phénylcétonurique, le mongolisme).

TABLEAU I — *Témoins*

	AGE	DIAGNOSTIC	5 H.I.A.A. (en mg/24 heures)		A.xanthurénique (en mg/24 heures)	
			avant	après	avant	après
I	7 mois	Sd infectieux	0,51	0,62	1,55	4,4
II	9 ans	Bactériémie à staphylocoques	2	1,40	traces	14,2
III	13 ans	Hépatite	7,30	10,40	7,80	5,6
IV	12 ans	Chorée	5,80	9,30	traces	28,4
V	3 mois	Atrésie voies biliaires	1	1,10	traces	2,4
VI	7 ans	Cardite rhumatismale	"	"	1,70	6,3
VII	10 ans	Colite infectieuse	"	"	17,70	10,7
VIII	2 ½ mois	Dermatose	"	"	0,87	0,98
IX	13 ans	Sd infectieux	"	"	13,40	5,6
X	6 ans	Arthrite hanche gauche	"	"	3,60	3,9
XI	5 ans	Primo-infection	3,90	5,80	traces	3,7
XII	7 mois	Sd infectieux avec déshydratation	1	0,60	1,10	1,5
XIII	13 ans	Ictère infectieux à rechute	"	"	14,20	15,1
XIV	10 ans	Pneumopathie aigue	0,27	0,16	4,30	2,1
XV	2 mois	Leiner moussus	0,28	0,18	0	4,4
XVI	5 mois	Incompatibilité Rh	"	"	0,50	5,1
XVII	11 mois	Toxicose	"	"	2	7,1
17 enfants (Moyenne) :			2,45	3,28	4,04	7,14

Dans le second groupe, il existe un trouble du métabolisme du tryptophane en rapport avec une carence absolue ou relative par besoin accru de l'organisme en vitamine B_6, c'est le cas des convulsions pyridoxino-dépendantes, des spasmes infantiles et de certaines anémies.

A) Affections avec troubles de dégradation du tryptophane

Il existe deux variétés d'encéphalopathies infantiles au cours desquelles un trouble du métabolisme du tryptophane peut être mis en évidence : l'oligophrénie phénylcétonurique et le mongolisme.

1° L'OLIGOPHRÉNIE PHÉNYLCÉTONURIQUE :

Le trouble majeur de cette affection porte sur le métabolisme de la phénylalanine, mais il existe un retentissement sur le métabolisme du tryptophane qui porte essentiellement sur la première voie de dégradation, celle de la sérotonine. PARE a, le premier, attiré l'attention sur l'excrétion basse de ces sujets en acide 5-hydroxy-indolyl-acétique.

Ces faits ont été confirmés par REICHLE et coll. et ont même précisé le niveau de blocage intervenu. En effet, la synthèse de la sérotonine, ou hydroxy-5-tryptamine, se fait normalement en deux étapes : d'abord hydroxylation du tryptophane en hydroxy-5-tryptophane, puis décarboxylation de ce dernier en hydroxy-5-tryptamine.

REICHLE et coll. ont administré 100 mg de DL-hydroxy-tryptophane.

Chez les sujets normaux, le taux sérique de ce composé ne s'élève guère, étant dégradé normalement ; par contre, chez les enfants phénylcétonuriques et non contrôlés par le régime, le taux sérique de ce composé s'élève anormalement. Il ne peut être décarboxylé et transformé en sérotonine.

Ce trouble a été expliqué par DAVIDSON et SANDLER : expérimentalement, ils ont montré que l'acide phénylacétique, un des métabolites de la phénylalanine, est un inhibiteur actif de la 5-hydroxy-décarboxylase dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

Nous avons pratiqué l'épreuve de charge en L-tryptophane 12 fois chez 7 enfants phénylcétonuriques (cf. *Tableau II*).

Les résultats, d'une part, confirment le taux d'excrétion bas au départ en acide 5-hydroxy-indolyl-acétique et qui s'élève peu après charge en L-tryptophane, d'autre part, mettent en évidence une excrétion anormale d'acide xanthurénique surtout après l'épreuve de charge.

Ce fait a été observé et admis par LEPKOWSKY, GREENBERG et JEUNE, comme la traduction d'une carence en vitamine B_6. Pourtant, l'administration de vitamine B_6 chez certains de nos malades ne normalise pas le taux d'acide xanthurénique après charge en L-tryptophane. Peut-être s'agit-il d'un mécanisme d'inhibition enzymatique analogue à celle de l'hydroxy-tryptophane-décarboxylase par l'acide phénylacétique.

Chez le malade n° 1, le contrôle de l'affection par un régime pauvre en phénylalanine permet d'obtenir une tendance à la normalisation des chiffres lors de la troisième épreuve.

L'existence d'obstacle sur les voies normales de dégradation du tryptophane oriente vers la voie se désamination de la chaîne laté-

rale, entraînant l'excrétion accrue d'acide indolyl-pyruvique et de ses dérivés lactiques et acétiques, élément d'appoint au diagnostic de phénylcétonurie.

TABLEAU II

	AGE	5 H.I.A.A. (en mg/24 heures)		A.xanthurénique (en mg/24 heures)		CHROMATOGRAPHIE
		avant	après	avant	après	
P...Fabrice	4 ans	1° 0,53	1,357	1,01	100	
		2° 0,84	2,07	5,81	58,65	
	7 ans	3° 1,9	4,9	23	22	
A...Corinne	5 ans	0,22	0,52	2,3	42,7	Avant : spot important de phényl-alanine Après : augmentation de ce spot
D...Martine	3 ½ ans	"	"	0,89	1,4	= augmentation de l'A. Indolyl acétique et surtout de l'A.Indolyl lactique
		"	"	0,93	8,5	= normale
V...Cath.				3,7	9,6	
R...Carole	3 ans	1,25	1	5,93	40,6	
		0,5	1,05	8,31	42,75	
I...Nathalie	14 ans	0,385	1,012	33	74	Cynurénine : av. : 1,1 ap. : 181
		1,7	3,2	traces	170	OH cynurénine : av. : 17,2 ap. : 118 Indolyl sulfate : av. : 76,1 ap. :107,5
D...Alain	15 ans	0,50	3,68	33,3	20,15	Av. : hyperaminoacidurie Ap. : tache importante de tryptophane et baisse de A. aminés totaux
Moyenne :		0,87	2,087	9,84	49,2	

2° Le mongolisme :

En France, Jérome, Lejeune et Turpin ont observé chez les mongoliens une diminution de l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique, de l'acide indolyl acétique et de l'acide xanthurénique par rapport à des sujets témoins. Ils supposent que la voie de dégradation du tryptophane, passant par la cynurénine, l'hydroxy-cynurénine est accélérée en même temps que celle conduisant à la sérotonine est réduite.

A l'étranger, O'Brien et coll. ont noté surtout la diminution de l'excrétion de l'acide xanthurénique et pensent qu'il s'agirait d'une anomalie de l'hydroxy-cynurénine transaminase entraînant une diminution de la conversion de l'hydroxy-cynurénine en acide xanthurénique. Si ces anomalies biochimiques se confirment dans l'avenir, leurs corrélations génétiques auraient un grand intérêt théorique.

3° La maladie de Hartnup :

Cette maladie est caractérisée par une photo-sensibilité marquée avec lésions cutanées pellagroïdes, des signes neurologiques à type d'ataxie cérébelleuse évoluant par poussées et un retard mental. Il existe une hyperaminoacidurie et surtout une excrétion urinaire anormalement importante de composés indoliques, indican (indolyl-sulfate) et acide indolyl-acétique.

Les premiers auteurs, en particulier Baron et coll., ont cru qu'il s'agissait d'une altération congénitale du métabolisme du tryptophane avec blocage de la dégradation avant la formation de l'acide nicotinique. Les troubles cliniques cutanés et psychiques s'expliqueraient par un défaut de la formation endogène de l'acide nicotinique.

Asatoor, Milne et coll. ont réétudié le problème biochimique chez 7 malades. Ils ont mis en évidence l'existence d'un trouble de l'absorption intestinale du tryptophane qu'ils ont considéré comme l'élément primordial de la maladie ; l'élimination accrue par le tubule rénal des dérivés indolés proviendrait de la dégradation du tryptophane par les bactéries intestinales, phénomène secondaire et qui peut être combattu par l'emploi d'antibiotiques actifs. Hofft et coll. ont confirmé ces faits par une étude biochimique sur un cas.

De cette maladie, il faut rapprocher, par les similitudes biochimiques, la curieuse observation rapportée par Michael, Drummond et Ulstrom, d'hypercalcémie familiale avec néphrocalcinose et coloration bleue des langes. La chromatographie des urines montre la présence de quantités anormales d'indican, d'acide indolyl-acétique, d'acide indolyl-lactique. L'épreuve de charge en L-tryptophane *per os* n'entraîne pas d'augmentation de l'élimination de la cynurénine et de ses dérivés, ni d'augmentation de l'acide anthranilique, mais une accentuation de l'élimination de l'indican et de l'acide indolyl-acétique. L'épreuve de charge en L-tryptophane, par voie veineuse, donne des résultats opposés : augmentation de l'excrétion de la cynurénine et de ses dérivés, de l'acide anthranilique et aucune élimination d'acide indolyl-acétique. Il s'agit, dans ces deux cas observés dans une même famille, d'un trouble de l'absorption intestinale du tryptophane. La relation entre cette altération du métabolisme du tryptophane et l'hypercalcémie n'est pas bien éclaircie.

B) Affections avec troubles de la dégradation du tryptophane en rapport avec une carence en vitamine B_6

La vitamine B_6, découverte en 1934 par Gyorgyl, sous forme de dérivé phosphorylé, joue un rôle de coenzyme dans de nombreux systèmes enzymatiques, en particulier de décarboxylation, de transamination et de désamination.

Rappelons que la voie de dégradation principale du tryptophane, passant par la cynurénine et l'hydroxy-cynurénine, nécessite la présence de phosphate de pyridoxal comme coenzyme pour aboutir à l'acide hydroxy-anthranilique, puis à l'acide nicotinique. En cas de carence en vitamine B_6, celle-ci est bloquée et il y a augmentation de la formation d'acide xanthurénique.

Un autre moyen peut être utilisé pour confirmer la carence en vitamine B_6, c'est le dosage de son métabolite : l'acide 4-pyridoxique.

Expérimentalement, la carence en vitamine B_6, chez l'animal, détermine :

— un arrêt de la croissance ;
— une anémie hypochrome ;
— des lésions cutanées surtout distales ;
— des anomalies neurologiques : convulsions ; paralysies ou troubles de la marche, signes d'apparition tardive, sauf si ces animaux sont très jeunes ou nés de mère déjà carencée ;
— du point de vue biochimique : une augmentation de l'excrétion urinaire, de l'acide xanthurénique, après ingestion de tryptophane.

En pathologie humaine, la carence spontanée chez l'adulte est inconnue.

Les manifestations cliniques de l'avitaminose B_6 expérimentale sont essentiellement neurologiques :

— convulsions ;
— polynévrites.

1° Convulsions et carence en vitamine B_6 :

a) Carence d'apport :

Ces états de carence ont été observés en 1952-1953 par Bessey et coll., aux U.S.A., chez 300 nourrissons de trois à six mois, alimentés avec un lait artificiel concentré, *puis autoclavé*, contenant 60 γ/l de vitamine B_6.

Les troubles décrits vont de la nervosité jusqu'à l'état de mal convulsif (un cas), en passant par des crises convulsives plus ou moins

répétées, avec altérations discrètes au cours même des crises du tracé électro-encéphalographique qui disparaissent dans l'intervalle.

L'épreuve de charge en tryptophane mettait en évidence une excrétion en quantité anormale d'acide xanthurénique.

Les troubles ont disparu immédiatement et définitivement avec une dose de 200 γ par jour de pyridoxine.

b) Sans carence d'apport ou besoin accru en vitamine B_6 :

A côté de ces convulsions par carence d'apport, il existe des convulsions survenant en dehors de toute carence mais sensibles à la thérapeutique par la vitamine B_6. Ces convulsions du nouveau-né, dites *pyridoxino-dépendantes,* étudiées en France par Julien MARIE et coll., observées à l'étranger par HUNT, BESSEY, GARTY, SCRIVER, se caractérisent par :

— la précocité des manifestations convulsives ;
— un fond d'hyperexcitabilité permanente avec crises convulsives paroxystiques répétées, rebelles aux traitements anticonvulsivants classiques et jugulées par la pyridoxine ;
— la réapparition en cas de suppression du traitement dans un délai court et qui semble précis pour un malade donné.

Il s'agit, dans ces cas, d'un trouble très complexe ; SOKOLOFF et coll. ont étudié le débit circulatoire cérébral, la consommation cérébrale en oxygène et le quotient respiratoire d'un de ces cas et les ont trouvé diminués lors des crises. On observe le contraire au cours des convulsions déterminées par électrochoc ou cardiazol.

Deux hypothèses ont été retenues pour expliquer le phénomène des convulsions :

La vitamine B_6, même à forte dose, ne semble pas posséder par elle-même une action anticonvulsivante. Elle doit agir par l'intermédiaire de substances présentes dans le tissu cérébral et indispensables à la cellule nerveuse : la sérotonine et l'acide γ-amino-butyrique.

1° On note une diminution de la sérotonine en cas de carence en vitamine B_6 ; or, expérimentalement, la sérotonine a un effet sédatif sur le système nerveux central et cette diminution se manifesterait donc par une hyperexcitation.

2° L'acide γ-amino-butyrique joue un rôle important dans la fonction de la cellule corticale. Il « paraît doué d'une action très particulière, en bloquant la propagation de l'excitation au niveau des couches superficielles du cortex et en respectant l'activité des synapses inhibitrices » (CAMBIER).

Action exactement contraire à celle de la strychnine. Il en résulte que tout ce qui peut nuire à la formation de cet acide aura pour conséquence l'apparition de convulsions. Il est formé *in situ* à partir de l'acide glutamique sous l'action d'un enzyme dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

c) Il faut rapprocher de ces convulsions, par besoin accru en vitamine B_6, les rares crises convulsives engendrées par l'I.N.H. Elles surviennent plusieurs semaines après le début du traitement lorsque les doses administrées sont supérieures à 30 mg/kg chez l'enfant. En général, elles sont précédées de troubles digestifs (elles ne s'observeraient pas si un traitement corticoïde était associé) (Chaplat).

L'I.N.H. entraîne une déplétion en vitamine B_6 en se combinant avec le groupement CHO du pyridoxal, ainsi une isonicotylhydrazone est éliminée dans les urines. L'élimination du pyridoxal entraîne une inhibition des systèmes enzymatiques dont il est le coenzyme.

d) *Rôle de la vitamine B_6 au cours des convulsions par hyperpyrexie :*

Au cours des convulsions hyperpyrétiques, Careddu et coll. ont noté une élimination accrue de la cynurénine et de ses dérivés après épreuve de charge en tryptophane pratiquée peu après la crise. Ces auteurs ont conclu que l'état fébrile entraînait un besoin accru en pyridoxine, la carence secondaire déterminait les convulsions.

2° Spasmes infantiles et carence en vitamine B_6 :

De nombreux auteurs ont signalé une épreuve de charge en tryptophane perturbée au cours des spasmes infantiles avec élimination accrue de l'acide xanthurénique : Jeune et coll., Cochrane, Hellstrom et Vassela. Dernièrement, Von P. Careddu a noté de nombreuses modifications du métabolisme chez l'enfant au cours des spasmes infantiles avec hypsarythmie.

Chez ces enfants, il a noté une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide xanthurénique, l'acide cynurénique, la cynurénine, la 3-hydroxy-cynurénine, l'acétyl-cynurénine et l'acide amino-hippurique. Ces altérations métaboliques ne sont pas influencées par le traitement par la pyridoxine mais, par contre, le sont favorablement par l'A.C.T.H. et les corticoïdes, comme le sont la clinique et le tracé électroencéphalographique.

L'action de la vitamine B_6 est très discutée dans ce cas, tant sur le plan clinique qu'électrique.

Nous avons pratiqué l'épreuve 12 fois chez 9 enfants atteints de spasmes infantiles ; comparativement, nous avons pratiqué la même

TABLEAU III

	AGE	5 H.I.A.A. (en mg/24 heures)		A.xanthurénique (en mg/24 heures)		CHROMATOGRAPHIE
		avant	après	avant	après	
V...Olivier	3 ans	"	"	8,34	34,4	augmentation globale des A. aminés
M...Pascal	1 an	"	"	3	5,28	hyperaminoacidurie
		"	"	3,11	6,40	
C...M.José	27 mois	"	"	1,55	5,44	normale
B...Philippe	8 mois	0,62	0,76	3,55	3,27	normale
	3 ½ ans	3,2	1,8	10,6	2,2	
M...Laurent	3 ans	1,3	4,030	-	4,42	hyperaminoacidurie
		"	"	3,09	3,10	
R...Philippe	20 mois	0,65	1,07	2,33	31,9	-
L...Patrice	6 mois	"	"	2,44	23,35	sensiblement normale
H...Nathalie	3 ½ ans	1,61	9	-	-	-
V...Alain	2 mois	0,78	0,89	4,1	2,5	normale
Moyenne :		1,36	2,92	3,83	11,1	

TABLEAU IV

	AGE	5 H.I.A.A. (en mg/24 heures)		A.xanthurénique (en mg/24 heures)		CHROMATOGRAPHIE
		avant	après	avant	après	
L...A.Marie	13 mois	1	0,8	1,4	4,7	Présence d'un nombre assez important des métabolites
B...Georges	11 mois	0	±	0,23	3,3	Nombreux spots d'intensité plus ou moins grande
T...Hervé	6 ½ ans	"	"	1,2	10,6	Normale
B...Taouss	2 ans	0,1	0,28	1,2	6,8	Elimination d'acétyl tryptophane. Augmentation de la cynurénine et A. cynurénique
D'..Thierry	4 ans	"	"	0	1,9	Normale
P...Didier	22 mois	2,2	4,3	4,2	11,2	Av : quantité notable de tryptophane; Ap : augmentation importante du tryptophane, A.cynurénique et A.anthranilique
	24 mois	2,5	1,9	1,5	3,1	Pas d'augmentation notable des métabolites
S...François	10 ans	"	"	2,6	23,2	Augmentation importante de la cynurénine et de l'A.cynurénique. Légère augmentation de l'A.xanthurénique
D'..Olivier	4 ans	"	"	3,5	5,5	Normale
G...Gérard	4 mois	"	"	1,3	2,3	Augmentation importante du tryptophane de la cynurénine ainsi que des dérivés acétylés
D...Marc	7 ans	"	"	3,4	4,9	Augmentation importante de la cynurénine et de son dérivé acétylé
R...Philippe	4 ans	1,40	2,70	0,49	4,6	Normale
H...Aline	19 mois	0,43	1,05	8,4	24,6	-
B...Michel	4 ans	1,5	4	6,9	11,8	Augmentation globale des dérivés du tryptophane
R...Danielle	12 ans	3,3	11	13,3	10	-
D...Cath.	4 ans	1,1	1,7	3	3,4	Légère augmentation du tryptophane
D...Laurent	3 ans	0,74	1,45	0,61	3,7	Augmentation du tryptophane, acétyl tryptophane et de la cynurénine
Moyenne :		1,29	2,64	3,13	7,44	

épreuve 17 fois chez 16 enfants atteints d'encéphalopathie d'autre étiologie. Il n'y a pas de différence notable entre ces deux groupes, tant du point de vue de l'élimination urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique que de celle de l'acide xanthurénique.

3° Anémie et carence en vitamine B_6 :

En pathologie animale, le régime carencé en vitamine B_6 permet d'obtenir constamment une anémie hypoplastique avec atteinte des trois lignées. En pathologie humaine, son rôle est encore très mal connu.

Altman et Miller ont attiré l'attention sur la présence de l'acide anthranilique dans les urines de nourrissons atteints d'anémie hypoplastique du type Blackfan-Diamond. L'épreuve de charge en tryptophane entraîne une élimination accrue de l'acide anthranilique et des autres métabolites intermédiaires du tryptophane. En France, Jeune a rapporté un cas comportant des altérations métaboliques fort semblables, l'épreuve thérapeutique par la vitamine B_6 ayant une action favorable sur l'anémie et sur l'hypoplaquettose, avec rechute à chaque tentative d'arrêt thérapeutique.

En conclusion :

L'épreuve de charge en tryptophane présente un double intérêt :

1° Elle constitue un test dynamique précieux pour l'étude du métabolisme du tryptophane au cours de certaines affections où l'on observe une modification de sa dégradation (oligophrénie phénylpyruvique et mongolisme) ou de son transport, ou de son absorption intestinale (maladie du type Hartnup). Faite avec le contrôle bactériologique de la flore intestinale par les antibiotiques actifs et couplés avec l'épreuve de charge par voie veineuse, elle permet d'éclairer la pathologie de cette affection.

2° Elle est également d'un grand intérêt dans l'étude des états de carence en vitamine B_6 : convulsions du nourrisson, anémie hypoplastique, carence d'origine thérapeutique. Dans les spasmes infantiles idiopathiques, il ne nous a pas semblé, dans le nombre de cas étudiés, qu'il y ait une altération importante de la dégradation du tryptophane en rapport ou non avec l'avitaminose.

CHAPITRE V

CRITIQUE SUR LA VALEUR DE L'EPREUVE

Toutefois, cette épreuve demande à être discutée et nous allons voir les difficultés d'interprétation des résultats pour le diagnostic des carences vitaminiques expérimentales chez le rat.

Nous avons vu que la pyridoxine n'est pas la seule vitamine à intervenir dans la chaîne des réactions qui transforment le tryptophane en dérivé nicotinique. Trois vitamines du groupe B y participent : la thiamine, la pyridoxine et la riboflavine, chacune intervenant à des niveaux différents (cf. *schéma :* Métabolisme).

Francine HARDING a étudié l'effet des carences simples ou associées en pyridoxine, riboflavine et thiamine, sur des lots homogènes de jeunes rats pris au sevrage et soumis à des régimes synthétiques complets ou privés d'une ou plusieurs vitamines. Une dose test de tryptophane est alors ajoutée à leur nourriture (50 mg pour 100 g de poids vif) et les métabolites urinaires sont étudiés par chromatographie sur papier. L'excrétion de l'acide xanthurénique est décelée par l'apparition d'une coloration verte à la suite de l'addition de sels ferriques en milieu bicarbonaté.

Résultat : *Tableau V.*

1° CARENCE SIMPLE EN PYRIDOXINE :

Excrétion des dérivés caractéristiques suivants : acide xanthurénique, cynurénine et dérivés, hydroxy-cynurénine et dérivés. Mais si une carence sévère en thiamine s'ajoute à celle de pyridoxine, l'excrétion des dérivés ci-dessus est fortement diminuée. Si à la carence en pyridoxine s'ajoute une carence en riboflavine, l'acide xanthurénique est toujours excrété mais les dérivés hydroxylés de la cynurénine disparaissent (la riboflavine semble nécessaire à l'hydroxylation de la cynurénine).

2° Carence en thiamine :

Elle empêche l'excrétion des métabolites du tryptophane, car elle bloque la dégradation du tryptophane à un tout premier stade.

3° Carence en riboflavine :

Elle conduit à l'excrétion caractéristique d'acide anthranilique et dérivés, de cynurénine et dérivés, mais également à une augmentation de l'acide xanthurénique moins importante que celle produite au cours de la carence en pyridoxine, mais non négligeable. La carence en pyridoxine surajoutée empêche la formation des dérivés anthraniliques (la pyridoxine est nécessaire à la formation de ces dérivés).

TABLEAU V

METABOLITES EXCRETES	ANIMAUX TEMOINS	CARENCES UNIQUES			POLYCARENCES	
		B6	B2	BI	B2 B6	BI B6
Cynurénine	±	++	±	-	±	±
Dérivés Cynurénine	-	++	+	-	+	-
Hydroxy-Cynurénine	-	++	-	-	±	±
Dérivés Hydroxy-Cynurénine	-	+++	-	-	-	±
A. xanthurénique	±	++++	+	-	++	+
A. anthranilique	-	-	+++	-	-	-
Dérivés A. anthranilique	±	-	++++	-	-	-

DISCUSSION

Chez le rat, l'excrétion accrue de l'acide xanthurénique après surcharge en tryptophane ne veut pas obligatoirement dire que cet animal est carencé en pyridoxine. En effet, une excrétion très appréciable d'acide xanthurénique est aussi constatée au cours de l'ariboflavinose. L'étude chromatographique permet de différencier les carences en pyridoxine et en riboflavine. Dans le cas de polycarences, les résultats se trouvent modifiés.

On constate, toutefois, une différence nette de sensibilité dans les réponses du test au tryptophane pour les diverses carences. Une carence légère en pyridoxine est facilement révélée, au contraire pour la thiamine, l'effet de carence ne se fait sentir que si celle-ci est plus poussée.

La littérature rapporte que d'autres facteurs peuvent modifier l'apparition de l'acide xanthurénique dans les urines. Tout d'abord, l'acide xanthurénique n'est identifiable dans les urines par les sels ferriques que si les deux groupements OH caractéristiques sont libres, l'acide xanthurénique conjugué ne peut donc être révélé qu'après hydrolyse. D'autre part, KOTAKE et coll. signalent l'influence de divers facteurs sur l'excrétion d'acide xanthurénique et sur sa conjugaison (l'acide 5-hydroxy-anthranilique et la méthionine). Ces auteurs signalent aussi la possibilité de destruction de l'acide xanthurénique dans le foie par une « xanthurénicase » non isolée.

Quand ils sont carencés en pyridoxine, l'homme et le rat réagissent de la même manière à l'épreuve de charge en tryptophane. Il n'est pas *a priori* impossible que les remarques que nous venons de faire sur le rat, au sujet des autres facteurs contrôlant le métabolisme du tryptophane, ne soient aussi valables pour l'homme (conclut Francine HARDING).

Malgré ces réserves sur la valeur de cette épreuve, au cours des carences expérimentales démontrées chez l'animal par F. HARDING, l'épreuve de charge en tryptophane constitue, à l'heure actuelle, la méthode la plus simple pour mettre en évidence une carence éventuelle en vitamine B_6 chez l'homme ; elle permet, en outre, dans certains états pathologiques, de mettre en évidence une perturbation dans son métabolisme propre.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

I. — PHENYLCETONURIE

• OBS. N° 1 : *P... Fabrice*

Entre dans le Service à l'âge de quatorze mois, le 15 février 1960, pour bilan de retard psycho-moteur.

A l'examen, on note :

— une hypertonie importante ;

— une persistance des réflexes archaïques, notamment un signe de Moro provoqué par la moindre excitation ;

— une hyper-réflectivité.

L'E.E.G. est normal.

Le taux de phénylalanine sanguine est à 1,8 mg %.

A vingt-six mois, disparition du réflexe de Moro, l'hypertonie persiste, les réflexes sont vifs. L'enfant commence à marcher.

Le Q.D. = 64.

L'épreuve de charge en phénylalanine est perturbée.

L'E.E.G., à cette époque, est discrètement perturbé, de type comitial.

Traitement : pyridoxine, 5 cuillerées à café par jour + tryptophane.

En 1964, il est revu et on note toujours :

— une hypertonie importante ;

— une hyper-réflectivité ;

— des mouvements d'allure athétosique aux membres supérieurs.

Un traitement par l'artane améliore l'enfant.

• OBS. N° 2 : *A... Corinne*

Hospitalisée le 11 août 1961, à l'âge de trois ans et neuf mois. L'enfant est blond avec des yeux gris-vert, la sclérotique est bleutée.

L'examen révèle :

— une microcéphalie : P.C. = 44 cm ;

— un facies mongoloïde ;
— une agitation importante ;
— un retard psycho-moteur, le Q.I. est inchiffrable ;
— une légère augmentation du tonus aux membres supérieurs ;
— des réflexes rotuliens vifs aux membres inférieurs.

L'E.E.G. montre des ondes lentes occipitales gauches sur le tracé de veille et des éléments paroxystiques généralisés pendant le tracé de sommeil.

Le taux sanguin de phénylalanine : 25 mg %.

• OBS. N° 3 : *D... Martine*

L'enfant est hospitalisée à sept mois et demi (poids : 7,300 kg ; taille : 67,5 cm) pour un retard moteur constaté par les parents à partir de quatre mois et demi.

Il s'agit d'une petite fille blonde aux yeux bleus, au visage inexpressif, indifférente à l'entourage et à ses jouets. Les paupières sont obliques avec un épicanthus.

L'enfant ne tient pas assis. Il existe une hypertonie aux membres supérieurs et des petits mouvements catatoniques.

La recherche d'acide phényl-pyruvique dans les urines est positive.

L'E.E.G. est perturbé.

L'enfant est mis au lofénalac.

Bilan un an après : poids : 8,300 kg ; taille : 77 cm.

Il existe un gros retard psycho-moteur.

L'enfant tient sa tête imparfaitement, ne tient pas assis, est apathique.

Il existe une hypotonie généralisée.

En 1964, à l'âge de trois ans et demi, semble avoir fait quelques progrès mais ne dit pas un mot correctement. La station assise a été acquise à deux ans et demi.

La phénylalanine sanguine varie de 12 à 19 mg %.

• OBS. N° 4 : *V... Catherine*

Admise dans le Service à quatre ans et demi pour bilan de retard psycho-moteur.

Développement psycho-moteur :
— premier sourire vers trois mois ;
— jase vers six mois ;
— tient assis à dix mois ;
— marche à dix-sept mois ;
— à un an, les parents remarquent l'inintérêt de l'enfant pour son entourage ;
— propre le jour à deux ans et demi.

A son entrée, à quatre ans et demi, l'enfant ne dit que quelques mots, s'intéresse à l'entourage, exécute des ordres simples. La marche est normale, l'enfant est propre.

Découverte d'une phénylcétonurie ; la phénylalanine sanguine est à 11,2 mg %.

Depuis avril 1964, mise à un régime strict (700 à 800 mg par jour de phénylalanine). L'enfant va à l'école où elle s'est bien adaptée, ne parle pas, comprend des ordres simples, très agitée.

Malgré le régime, la phénylalanine sanguine est à 20 mg %.

Q.I. = premier bilan à quatre ans et neuf mois ; Q.D. = 35 à 50 ; deuxième bilan à six ans et trois mois ; Q.D. = 40.

• OBS. N° 5 : *R... Carole,* trois ans

Découverte à vingt-six mois d'une phénylcétonurie devant un important retard psycho-moteur et affectif.

L'examen note :

— une hypotonie généralisée ;

— des réflexes ostéo-tendineux normaux ;

— l'enfant tient sa tête, ne tient pas assis, ne dit aucun mot, ne sourit pas ;

— un nystagmus spontané.

Les taux de phénylalanine sanguine varient de 18 à 27 mg %.

L'E.E.G. montre un rythme de base désorganisé avec une activité épileptique occipitale symétrique.

Le Q.I. est inchiffrable.

• OBS. N° 6 : *I... Nathalie,* onze ans et demi

Poids : 32,800 kg ; taille : 1,37 m.

Antécédents : apparition de crises convulsives à neuf mois, de type spasmes en flexion, en même temps qu'une régression psycho-motrice importante.

Le tracé électroencéphalographique à cette époque est celui d'un petit mal. Le nombre de crises atteint 10 à 15 par jour.

A l'âge de cinq ans, l'enfant est placé par la famille en institut psychothérapique.

A sept ans, le Q.D. = trois ans dix mois.

A dix ans, le Q.D. = cinq ans huit mois.

A l'entrée dans le Service, on est frappé par la fragilité cutanée chez cet enfant blond aux yeux bleus (sensibilité au soleil, aux infections cutanées, fragilité au savon).

L'aspect physique est dysharmonieux.

On note une agitation importante.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et polycinétiques aux membres inférieurs. Aux membres supérieurs, il existe une hypotonie importante, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs.

Le Q.I. = 59.

L'E.E.G. est altéré, sans signe en foyer.

Le taux de phénylalanine sanguine varie de 10 à 35 mg %.

L'enfant est revu en 1961, à quatorze ans, après un régime strict.

Le Q.I. est à 61.

L'E.E.G. montre des ondes lentes isolées. A l'hyperpnée, il existe des bouffées d'ondes delta paroxystiques.

• OBS. N° 7 : *D... Alain*

L'enfant est admis dans le Service, en février 1962, à quinze ans et demi, pour un retard intellectuel. Le Q.I. = 71 (sait lire de façon presque courante, l'écriture est nette et appliquée).

Le taux de phénylalanine sanguine = 34 mg %.

Développement psycho-moteur :

— premier sourire : trois mois ;

— station assise : huit mois ;

— marche : dix-huit mois ;

— premier mot : dix-huit mois.

Fragilité cutanée : sensibilité au soleil ; nombreuses poussées d'eczéma.

L'enfant était très blond à la naissance. Actuellement, il est châtain clair, les yeux sont gris-bleu.

Traitement entrepris : tryptophane, 2 g par jour ; niamide.

II. — SPASMES EN FLEXION

• OBS. N° 1 : *V... Olivier*

Le début des troubles remonte vers l'âge de dix mois : l'enfant ne semble plus progresser aux yeux de ses parents. A treize mois, plusieurs crises par jour avec régression psycho-motrice très nette. L'E.E.G. à cette date montre un tracé typique d'hypsarythmie. L'enfant est traité par l'A.C.T.H. (12 unités par jour pendant vingt jours) en mars 1959. Ce traitement entraînant une amélioration. Cinq jours après l'arrêt du traitement, reprise des crises nécessitant un nouveau traitement par l'A.C.T.H., d'abord à 20, puis 40 unités, pendant deux mois.

En juin 1959, l'enfant est traité par gardénal, mysoline et largactil. Début 1960, il est revu à l'âge de deux ans ; on note dix à quinze crises par jour, une arriération mentale importante avec Q.D. = 44, le tracé électroencéphalographique est inchangé. Institution du traitement par corticothérapie.

• OBS. N° 2 : *M... Pascal,* un an

Apparition des premières crises à l'âge de quatre mois avec régression psycho-motrice. L'E.E.G. à cette époque montre un tracé d'hypsarythmie typique ; traité par gardénal.

Le développement staturo-pondéral est normal ; par contre, le développement psycho-moteur est nul.

L'enfant, dans le Service, sera sujet à des infections à répétition :

— voies aériennes supérieures compliquées d'otites et de mastoïdite (intervention) ;

— pulmonaires ;

avec augmentation du nombre des crises.

En mai 1960, rougeole compliquée.

Décédé le 16 juillet 1960.

• OBS. N° 3 : C... *Marie-José,* vingt-sept mois

Le début des crises remonte à l'âge de quatre mois et demi avec arrêt du développement psycho-moteur. L'enfant est traité par gardénal. On note une à deux crises par jour sous traitement. Il est hospitalisé à vingt-sept mois.

Le développement staturo-pondéral est satisfaisant, l'arriération mentale est importante. A l'examen, on trouve une hypertonie généralisée avec réflexes ostéo-tendineux vifs.

E.E.G. : hypsarythmie typique.

Traité par gardénal. Deux à trois crises par semaine.

• OBS. N° 4 : *B... Philippe*

Début des crises à cinq mois et demi. Le traitement est entrepris à ce moment par cortancyl. Il est hospitalisé dans le Service où il est traité pendant un mois par l'A.C.T.H., remplacé, à sa sortie, par l'hydrocortisone, qui sera poursuivie pendant huit mois.

Sous l'influence de ce traitement, on remarque une disparition des crises, l'éveil psychique et la normalisation du tracé électroencéphalographique.

Le Q.I. = 58 %, le 21 février 1961.

Le Q.I. = 100 %, le 15 mai 1963.

• OBS. N° 5 : *M... Laurent,* trois ans

Apparition des premières crises à l'âge de trois mois, qui augmentent en nombre pour atteindre vingt crises par jour à l'âge de dix mois. Parallèlement, l'enfant présente un gros retard psycho-moteur.

Une régression spontanée des crises s'est faite depuis l'âge de deux ans : un spasme par jour à son entrée dans le Service.

A l'examen, on note : outre un très gros retard psycho-moteur, l'attitude des membres inférieurs en flexion, des réflexes ostéo-tendineux vifs et une hyperlaxité.

E.E.G. : hypsarythmie typique.

Q.I. à trois ans : âge réel sensiblement égal à trois mois.

L'enfant reçoit 3 g de tryptophane par jour. Un mois après ce traitement, l'E.E.G. est amélioré :

— rythme de base ample et lent : 5 à 6 c/s ;

— nombreuses décharges paroxystiques bilatérales synchrones de pointes ondes lentes.

On ajoute à ce traitement 250 mg de vitamine B_6 par jour ; les tests psychomoteurs sont améliorés (gagne un mois en un mois) en octobre 1961.

En janvier 1962 : recrudescence des crises (quatre à cinq par jour), traitées par A.C.T.H.-retard, 20 unités tous les deux jours, et alepsal, 5 cg par jour. Ce traitement entraîne une amélioration jusqu'à une crise par jour.

La corticothérapie est instituée en juin 1962, suivie d'une recrudescence de crises (quatre à cinq par jour) et ceci malgré la reprise de l'A.C.T.H.

- OBS. N° 6 : *R... Philippe,* vingt mois

Apparition des premières crises à l'âge de dix mois (août 1960). L'E.E.G. est perturbé à cette époque. L'enfant est traité par A.C.T.H. en septembre 1960, entraînant une amélioration et un éveil psycho-moteur.

Le traitement est arrêté en octobre 1960 à la vue de l'amélioration clinique et électroencéphalographique, mais il est suivi d'un début de déshydratation avec reprise des crises. Le même traitement par l'A.C.T.H. est repris. Un nouvel arrêt du traitement est suivi six jours après du même accident métabolique, posant le problème d'une insuffisance surrénalienne.

En mars 1961 : reprise des crises traitées par mysoline.

En juillet 1961, Q.D. = 62. L'E.E.G., à cette époque, montre un tracé comitial avec rythme de fond peu perturbé.

- OBS. N° 7 : *L... Patrice,* six mois

Les spasmes ont débuté à l'âge de trois mois. L'E.E.G. montre un tracé typique d'hypsarythmie. Le traitement par l'A.C.T.H. est institué en mai 1961, entraînant une amélioration spectaculaire sur le plan clinique et électroencéphalographique qui le fait arrêter en juin. Devant la reprise des signes, on reprend l'A.C.T.H. remplacé en septembre par l'hydrocortisone. A cette époque, le Q.I. = 49.

La corticothérapie est arrêtée un mois après devant les signes d'intolérance et remplacée par du gardénal et du largactil.

En décembre 1961, à l'âge d'un an, le Q.I. est à 53. On note une augmentation des crises et une hypotonie marquée à l'examen clinique. L'enfant est revu en 1963, aucun progrès.

- OBS. N° 8 : *M... Nathalie,* trois ans et demi

L'apparition des spasmes remonte à l'âge de cinq mois, après une hyperpyrexie à 40°.

L'enfant est hospitalisée à trois ans et demi. L'examen clinique révèle une hypertonie importante. Le Q.D. est à 23. Il est traité par A.C.T.H. et alepsal en 1959 et 1960. Nous le reverrons en 1961, sans traitement ; on note dix à quinze crises par jour. Il semble un peu plus éveillé, marche, mais ne parle pas.

L'E.E.G. est très perturbé : très nombreuses décharges paroxystiques de pointes ondes lentes survenant sur un rythme de fond lent et désorganisé.

• OBS. N° 9 : *V... Alain,* deux mois

Apparition des crises convulsives à cet âge. L'examen clinique est strictement normal, les réflexes archaïques ont disparu, sauf le grasping.

E.E.G. : rythme de base irrégulier de 4 c/s, mêlé à des rythmes rapides. Aucun critère de comitialité, ni activité paroxystique, ni signe en foyer.

A noter cependant, dans les antécédents familiaux, que chez un frère de l'enfant, âgé de douze ans, les crises convulsives sont apparues à l'âge de quinze jours, suivies d'un retard psycho-moteur important et de troubles caractériels.

III. — ENCEPHALOPATHIES

• OBS. N° 1 : *L... Anne-Marie,* treize mois

Poids : 7,500 kg ; taille : 0,72 m.

Encéphalopathie à topographie quadriplégique.

Première hospitalisation à quatre jours pour accès de cyanose. Tous les examens se révèlent négatifs.

Jusqu'à l'âge de six mois, l'enfant semble normal aux yeux de ses parents. Le retard psycho-moteur et les signes d'hypertonie s'affirment à ce moment :

— A treize mois, ne tient pas assise, tient sa tête, saisit avec maladresse les objets ; hypertonie très importante aux membres inférieurs, réflexes vifs et diffusés, persistance du premier temps de réflexe de Moro, signe de Babinski à gauche.

— Q.I. = 50.

• OBS. N° 2 : *B... Georges,* onze mois

Poids : 7,400 kg ; taille : 0,76 m.

A l'examen :

— Ne tient pas sa tête, ne tient pas assis, hypotonie massive diffuse et symétrique, arriération mentale importante avec Q.I. = 30 (à peine les réactions d'un enfant de deux mois).

E.E.G. : normal.

Dans les *antécédents,* on note que l'enfant a été cyanosé à la naissance et qu'il a été réanimé pendant dix minutes.

• OBS. N° 3 : *T... Hervé,* six ans et demi

Poids : 18 kg ; taille : 1,11 m.

L'examen révèle une arriération mentale (Q.I. à 67,5), associée à une atrophie testiculaire bilatérale. L'examen neurologique est strictement normal. L'E.E.G. est normal. On ne retrouve aucun antécédent personnel ni familial notable.

• OBS. N° 4 : *B... Taours,* deux ans et demi

Poids : 12,700 kg ; taille : 0,86 m.

Arriération profonde avec microcéphalie et crises convulsives. Dans les antécédents, on retrouve une souffrance néo-natale (l'enfant a été réanimé, en Algérie à domicile, semble-t-il, pendant une demi-heure).

Il n'y a pas de malformation apparente.

L'examen neurologique montre :

— une hypotonie du tronc et de la nuque avec scoliose ;

— une hypertonie au niveau des membres inférieurs et supérieurs ;

— des réflexes ostéo-tendineux vifs mais symétriques et non diffusés ;

— aucune ébauche de la station assise.

L'E.E.G. est très perturbé : rythme de base lent et instable de 4 à 5 c/s. Très nombreuses ondes lentes delta. Ondes lentes à front raide et pointes ondes lentes, sans prédominance hémisphérique nette.

• OBS. N° 5 : *D'... Thierry,* quatre ans

Poids : 13,500 kg ; taille : 0,94 m.

Retard psycho-moteur chez un enfant blond aux yeux bleus avec Q.I. = 55. L'enfant présente un trouble de la marche : jambes écartées, pied gauche en varus avec esquisse de l'appui de ce côté. La station debout met en évidence une hyperlordose et une scoliose dorso-lombaire à convexité droite.

A l'examen neurologique, on trouve un tonus grossièrement normal, une force musculaire normale, des réflexes ostéo-tendineux normaux et symétriques aux membres supérieurs et inférieurs.

L'enfant ne prononce aucun mot distinctement.

La phénylcétonurie est éliminée.

• OBS. N° 6 : *P... Didier,* vingt-deux mois

Retard psycho-moteur chez un enfant très blond aux yeux bleus.

Première hospitalisation à seize mois. Poids : 12,300 kg ; taille : 0,78 m.

L'enfant tient assis mais ne marche pas. Il ne prononce aucun mot distinctement. L'examen neurologique est normal.

Q.D. = 60.

E.E.G. nettement perturbé : rythme de base très anormalement lent, ample et irrégulier de 3 à 4 c/s, aucune pointe onde typique.

Une phénylcétonurie est éliminée.

Deux épreuves de charge en tryptophane sont pratiquées avant et après deux mois de traitement par la vitamine B_6 (sirop de pyridoxine : 4 cuillerées à café par jour).

• OBS. N° 7 : *S... François,* dix ans et demi

Poids : 35,500 kg ; taille : 1,31 m.

Chez cet enfant présentant une arriération mentale importante, on ne retrouve aucun antécédent notable. Les examens somatique et neurologique sont normaux. Le Q.I. est à 37.

• OBS. N° 8 : *D'... Olivier,* quatre ans

Poids : 17,700 kg ; taille : 1,03 m.

Cet enfant est suivi depuis l'âge de quinze mois pour un retard psycho-moteur. Les cheveux sont blonds, les yeux bleus, une phénylcétonurie est éliminée.

Il a été traité par pyridoxine, trithirone et niamide. Actuellement, l'examen psychologique révèle une arriération mentale importante (Q.I. = 35) avec autisme. L'examen somatique et neurologique sont normaux.

L'E.E.G. montre un rythme de base très anormalement lent : 3 à 4 c/s.

On ne retrouve aucun antécédent notable.

• OBS. N° 9 : *G... Gérard,* quatre mois

Poids : 5,500 kg ; taille : 59 cm.

Encéphalopathie familiale avec microcéphalie (périmètre crânien : 38 cm). A l'examen, on ne trouve pas de malformation apparente, la nuque est très hypotonique. On note une hypertonie des membres et des réflexes ostéo-tendineux très vifs, mais symétriques et non diffusés.

L'E.E.G. montre un tracé spontané très voisin de la normale. On observe, cependant, quelques rythmes rapides et diffus.

• OBS. N° 10 : *D... Marc,* sept ans

Poids : 24,450 kg ; taille : 1,20 m.

Encéphalite post-variolique probable avec séquelles comitiales (vaccination anti-variolique à douze mois).

On note un important retard psychique avec crises généralisées entrecoupées de crises avec flexion des bras et de la tête.

• OBS. N° 11 : *R... Philippe,* quatre ans

Poids : 15,400 kg ; taille : 1,04 m.

L'enfant est suivi depuis l'âge de un an pour arriération mentale et comitialité. On ne retrouve aucun antécédent notable.

L'examen clinique est strictement négatif, sauf cependant un strabisme convergent.

Le Q.I. est à 42.

L'E.E.G. montre un tracé spontané lent, pointu et irritatif. Certains éléments lents se généralisent en de courtes bouffées paroxystiques.

S.L.I. : légèrement activantes.

L'encéphalographie gazeuse montre une légère dilatation des sillons.

• OBS. N° 12 : *M... Aline,* dix-neuf mois

Poids : 10,500 kg ; taille : 83 cm.

L'enfant présente depuis l'âge de deux mois une encéphalopathie convulsivante, un état d'agitation permanent avec mouvements choréiformes.

A l'examen, on note un plafonnement du regard fréquent, une hypotonie globale, pas de malformations apparentes, une arriération profonde, des crises convulsives subintrantes avec révulsion des yeux et myoclonies de la face.

L'encéphalographie gazeuse montre une dilatation ventriculaire globale.

L'E.E.G. est très perturbé, de type comitial.

Dans les antécédents, à signaler un frère décédé à l'âge de huit mois d'une maladie neurologique, non précisée.

• OBS. N° 13 : *B... Michel,* quatre ans

Poids : 11,300 kg ; taille : 93 cm.

L'enfant est suivi, depuis l'âge de cinq mois, pour encéphalopathie convulsivante avec arriération mentale.

L'examen montre une hypertonie généralisée, un strabisme convergent ; le reste de l'examen est négatif.

A l'E.E.G., on note des pointes ondes généralisées.

Dans les antécédents personnels, on retrouve un accouchement à terme (poids de naissance : 2,750 kg), une expulsion longue. L'enfant était cyanosé à la naissance, a été réanimé sous oxygène et n'a crié qu'au bout de quelques secondes. Dans les antécédents familiaux, une sœur du père est décédée à l'âge de sept ans. Elle souffrait d'une arriération psycho-motrice profonde associée à des convulsions.

• OBS. N° 14 : *R... Danielle,* douze ans

Apparition de crises convulsives à l'âge de trois ans et demi (crises généralisées en moyenne une par jour). Jusqu'à cet âge, le développement psycho-moteur de l'enfant avait semblé normal.

Les premiers tracés électroencéphalographiques évoquaient une hypsarythmie. Les suivants ne montrent que les stigmates habituels d'une épilepsie essentielle.

A douze ans, l'examen clinique est négatif. L'enfant fait une crise par semaine environ, sous traitement associant orténal, gardénal et hydantoïne. Le retard intellectuel est important.

Dans les antécédents familiaux, on retrouve une comitialité chez la mère et des crises akinétiques à l'âge de dix-huit ans chez une sœur de la mère.

• OBS. N° 15 : *D... Catherine,* quatre ans

L'enfant est adressé à l'âge de vingt-deux mois (novembre 1960) pour secousses myocloniques du visage. La grossesse et l'accouchement avaient été normaux.

Le développement de l'enfant a été normal jusqu'à l'âge de cinq ou six mois, date à partir de laquelle s'affirme un retard psycho-moteur important.

A vingt-deux mois, apparition des myoclonies au niveau du visage sans atteindre les membres. Il n'y a pas de paralysie. On note une hypertonie généralisée avec réflexes vifs et Babinski bilatéral.

Le Q.I. est à 34.

Les autres examens complémentaires sont normaux.

A l'E.E.G., on note un rythme trop lent pour l'âge. L'enfant est traité par mysoline avec une relative amélioration.

Deux mois plus tard, elle est hospitalisée d'urgence pour état de mal convulsif généralisé avec coma profond et troubles respiratoires, qui durera cinq jours malgré un traitement anti-convulsivant massif.

Au décours de cet accident, l'état est très aggravé ; on note :
— une abolition totale de la conscience ;
— une hypertonie des quatre membres et du tronc ;
— une cécité corticale (les réflexes cornéens et photomoteurs sont conservés) ;
— des myoclonies péri-buccales incessantes ;
— une surdité.

Malgré un traitement anti-convulsivant majeur, interrompu en 1962, l'état est persistant. L'enfant mène une vie végétative.

• OBS. N° 16 : *D... Laurent,* trois ans

L'observation est strictement identique.

La grossesse et l'accouchement avaient été normaux.

L'enfant est vu à l'âge de dix mois. Le retard psycho-moetur est net mais il n'y a aucun mouvement involontaire, ni signe neurologique anormal.

L'E.E.G. n'est pas altéré.

A vingt mois, en octobre 1961, des myoclonies apparaissent au niveau du visage.

Le Q.I. est à 40.

L'E.E.G. trop lent.

Deux mois après, apparition d'un état de mal convulsif, résistant à toute thérapeutique et ceci pendant un mois et demi. Au décours de cet état de mal, le bilan est aussi effroyable que chez sa sœur, avec même état de survie.

Dans les deux cas l'état de nutrition est relativement bien conservé.

CONCLUSIONS

L'épreuve de charge en tryptophane, en pathologie, est intéressante :

A) Pour faire la preuve d'une altération dans le métabolisme propre de cet acide aminé. Il en est ainsi au cours de certaines affections :

1° *Oligophrénie phénylcétonurique,* où nous retrouvons une excrétion urinaire basse d'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique, mais aussi une excrétion anormalement élevée d'acide xanthurénique.

2° *Le mongolisme,* où l'on observe une diminution de l'excrétion de l'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique et de l'acide xanthurénique.

3° *La maladie de Hartnup,* au cours de laquelle un trouble de l'absorption intestinale du tryptophane a été mis en évidence.

B) Pour mettre en évidence un état de carence en vitamine B_6 :

1° Au cours des convulsions du nourrisson :

a) par carence d'apport : alimentation à l'aide de certains laits autoclavés ;

b) par besoin accru en vitamine B_6 : convulsions pyridoxino-dépendantes.

2° Au cours des convulsions hyperpyrétiques ou bien des convulsions engendrées par une thérapeutique entraînant une déplétion de pyridoxine.

3° Au cours des anémies hypoplastiques.

4° En ce qui concerne les spasmes infantiles idiopathiques, il ne nous a pas semblé, dans le nombre de cas étudiés, qu'il y ait une altération importante de la dégradation du tryptophane en rapport

ou non avec l'avitaminose. Les résultats de l'épreuve ne sont pas différents de ceux obtenus au cours d'encéphalopathies infantiles d'origine connue ou indéterminée.

C) Du point de vue thérapeutique, elle permet, dans certains cas, d'avoir une action efficace. Dans d'autres, elle n'apporte pas de sanction thérapeutique mais renseigne sur les diverses altérations métaboliques impliquées dans l'affection étudiée.

Nous avons pratiqué l'épreuve 58 fois chez 49 enfants parmi lesquels :

— 17 enfants normaux témoins ;
— 7 enfants phénylcétonuriques ;
— 9 enfants atteints de spasmes infantiles ;
— 16 enfants atteints d'encéphalopathies d'étiologie variée, tantôt connue, tantôt indéterminée.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
MOZZICONACCI

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ALTMAN (K.), MILLER (G.). — A disturbance of tryptophan metabolism in congenital anemia. (*Nature*, 1953, 172, 868.)

ASATOOR (A.M.), CRASKE (J.), LONDON (D.R.), MILNE (M.D.). — Indole production in Hartnup disease. (Lancet, 1963, 1, 126.)

BARON (D.N.), DENT (C.E.), HARRIS (H.), HART (E.), JEPSON (J.B.). — Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino aciduria and other bizarre biochemical features. (Lancet, 1956, 2, 421.)

BESSEY (O.A.), ADAM (D.S.D.), HANSEN (A.E.). — Intake of vit. B 6 and infantile convulsions : a first approximation of requirements of pyridoxine in infants. (Pediatrics, 1957, 20, 33.)

BIEHL (J.P.), VILTER (R.W.). — Effect of isoniazide on vit. B 6 metabolism. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 85, 384.)

BOISSE (J.). — Phénylcétonurie et spasmes infantiles. (*Thèse*, Paris 1960.)

CAREDDU (P.), APOLLONIS (T.), GIOVANNINI (M.). — Troubles du métabolisme du tryptophane dans le mécanisme des convulsions hyperpyrétiques. (*Pédiatrie*, 1962, 17, 359.)

COCHRANE (W.A.). — The syndrome of infantile spasms and progressive mental deterioration related to amino-acid and pyridoxin metabolism. (*9th Intern. Cong. Ped.*, Montreal, 1959.)

DAVIDSON (A.), SANDLER (M.). — Inhibition of 5-hydroxy- tryptophan decarboxylase by phenylalanine metabolite. (*Nature*, 1958, 181, 186.)

DUNCAN (G.D.). — Diseases of metabolism. (*Protein metabolism*, Saunders and Cie ed., Philadelphia, 1959, p. 41.)

GARTY (R.), YONIS (Z.), BRAHAM (F.), STEINITZ (K.). — Pyridoxin dependant convulsions in an infant. (*Arch. Dis. Child.*, 1962, 37, 21.)

GREENBERG (L.D.), BOHR (D.F.), MC GRATH (H.), RINEHART (J.F.). — Xanthurenic acid excretion in the human subject on a pyridoxin deficient diet. (*Arch. Biochem.*, 1949, 21, 237.)

Hellstrom (B.), Vassela (F.). — Tryptophan metabolism in infantile spasm. (*Acta Paed.*, 1962, 51, 665.)

Hunt (A.C.), Stokes (J.), Mc Crory (W.W.), Strond (H.H.). — Pyridoxine dependency : report of a case intraitable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. (*Pediatrics*, 1954, 13, 140.)

Jeune (M.), Cotte (J.), Hermier (M.), Yassel (L.), Mme Leriche .— L'épreuve de charge en tryptophane comme moyen de détection des apyridoxinoses chez l'enfant. (*Pédiatrie*, 1959, 14, 853.)

Jérome (H.), Lejeune (J.), Turpin (R.). — Etude de l'excrétion urinaire de certains métabolites du tryptophane chez les enfants mongoliens. (*C.R. Acad. Sci.*, 1960, 251, 474.)

Julien-Marie, Hennequet (A.), Lyon (G.), Debris (P.), Le Balle (J.C.). — Les crises convulsives pyridoxino-sensibles du nouveau-né et du nourrisson. (*Ann. Pédiat. Sem. Hôp. Paris*, 1959, 35, 1411, p. 197.)

Lepkowsky (S.), Roboz (E.), Haagan-Smit (A.J.). — Xanthurenic acid and its role in the tryptophan metabolism of pyridoxine deficient rats. (*J. Biol. Chim.*, 1943, 149, 195.)

Low (N.L.), Bosma (J.F.), Armstrong (M.D.), Madson (J.A.). — Infantile spasms with mental retardation. (*Pediatrics*, 1958, 22, 1153.)

Michael (A.G.), Drummond (K.N.), Ulstrom (R.A.), Good (R.A.). — The blue diaper syndrome : familial hypercalcemia of infancy associated with abnormal tryptophan metabolism. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1962, 104, 510.)

O'Brien (D.), Groshek (A.). — The abnormality of tryptophan metabolism in children with mongolism. (*Arch. Dis. Child.*, 1962, 37, 17.)

Pare (C.M.B.), Sandler (M.), Stacey (R.S.). — 5-hydroxy-tryptamine deficiency in phenylketonuria. (Lancet, 1957, 1, 551.)

Reichle (F.A.), Balbridge (R.C.), Dobbs (J.), Trompetter (M.). — Tryptophan metabolism in phenylketonurics. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1961 ,178, 171.)

Scriver (Ch.R.). — Vit. B 6 dependency and infantile convulsions. (*Pediatrics*, 1960, 26, 62.)

Sokoloff (L.), Lassen (N.A.), Mc Khann (G.M.), Tower (D.B.), Albers (W.). — Effects of pyridoxine with drawal in cerebral circulation and metabolism in pyridoxine dependent child. (*Nature*, 1959, 183, 751.)

Symposium on amino-acid metabolism. — Metabolism of tryptophan by A.U. Mehler, (ed. by W.D. Mc Ebray B. Glass). (*The Johns Hopkins Press*, Baltimore, 1955, p. 882.)

Undenfriend (S.), Titus (E.), Weissbach (H.). — Identification of 5-hydroxy 3 Indolacetic in normal urine and method for its assay. (*J. Biol. Chim.*, 1955, 216, 499.)

Musajo (D.C.), Coppini (D.). — La determinazione degli acid chinurenico e xanturenico. (*Experientia,* 1951, vii, 1, 20.)

Careddu (P.). — (*Helvetica Paediatrica Acta,* vol. 18, fasc. 5, 1963.)

Fayles (Irène owen). — Convulsions de la première enfance, notion de carence en vit. B 6. (*Thèse,* Paris, 1960, n° 13.)

Le Balle (J.C.). — Convulsions infantiles et pyridoxine. (*Thèse,* Paris, 1961, 831.)

Laey (P. de), Hooft (C.), Timmermans (J.), Snoeck (J.). — Biochemical aspects of the Hartnup disease. (*Annales Paediatrici,* Suisse, 1964, 202, pp. 145, 253 et 321.)

Harding-Gaudin (F.). — Epreuve de saturation en tryptophane ; difficultés d'interprétation des résultats pour le diagnostic des carences vitaminiques chez le rat. (*Nouvelle Revue Française d'Hématologie,* 1961, vol.I.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris xiv^e^